



RASTREIO DO CITOMEGALOVIRUS NA GRAVIDEZ - SIM OU NÃO?

Revisão Bibliográfica | Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina



SARA MARINA DA SILVA SANTOS
PORTO, 2017

Rastreio do Citomegalovírus na Gravidez – Sim ou Não?

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto – Artigo de Revisão Bibliográfica

Autor: Sara Marina da Silva Santos

Endereço: Rua do Barreiro, nº 597 4525-269 Canedo, Santa Maria da Feira

Categoria: Aluna do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4099-313, Porto, Portugal

Nº de Estudante: 201303741

Correio Eletrónico: a.saramsantos@gmail.com

Orientador: Paulo Miguel Pereira Sarmento de Carvalho

Grau Académico: Licenciado em Medicina - Assistente Graduado Sénior de Obstetrícia e Ginecologia

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Co-orientadora: Maria Cristina Godinho Pinho.

Grau académico: Licenciada em Medicina – Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria no Centro Materno Infantil do Norte – Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Sarmiento pela ajuda inestimável na escolha deste tema e pela sua orientação.

À Dra. Cristina Godinho pela serenidade, apoio, disponibilidade, paciência e empenho que demonstrou ao longo do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado, a minha gratidão.

Ao serviço de Microbiologia do Centro Hospitalar do Porto nas pessoas do Dr. Paulo Pereira, Dra. Ana Paula Castro e Dra. Helena Ramos pelo fornecimento dos dados relativos à infeção congénita por CMV no CHP.

À minha família, por esperarem sempre mais e melhor de mim, apoiando-me a cada passo, e por serem o meu reconforto.

Índice

Resumo	5
Abstract	6
Abreviaturas.....	7
Introdução	8
Métodos	9
Infeção por Citomegalovírus na gravidez	10
1. O Citomegalovírus	10
2. Prevalência da Infeção congénita por CMV	10
3. Epidemiologia da infeção por CMV na gravidez.....	11
4. Infeção Materna por CMV.....	11
5. Diagnóstico da infeção materna por CMV	14
6. A Infeção Congénita por CMV	15
7. Diagnóstico pré-natal da infeção congénita por CMV	16
8. Diagnóstico da infeção congénita por CMV no recém-nascido	17
9. Marcadores do prognóstico da infeção fetal	18
10. Tratamento da infeção congénita por CMV.....	18
10.1 Tratamento neonatal da infeção congénita.....	18
10.2 Tratamento pré-natal da infeção congénita por CMV	19
11. Rastreio da infeção congénita por CMV – estado atual.....	21
Estudo da infeção congénita por CMV no CMIN nos anos 2011-2016.....	23
Discussão dos resultados obtidos	24
Rastreio do Citomegalovírus na Gravidez – Sim ou Não?	26
Bibliografia.....	29

Índice de figuras, quadros e tabelas

[Figura 1]: Infecção primária por CMV e suas consequências no feto..	133
[Quadro 1]: Sinais e alterações laboratoriais nos recém-nascidos sintomáticos com infecção por CMV.....	166
[Tabela 1]: Resultados da análise das amostras de urina de recém nascidos com < 21 dias com suspeita de infecção congênita por CMV (2011-2016) CHP-CMIN.	244
[Tabela 2]: Resultados das análises das amostras de urina de recém nascidos com >21 dias com suspeita de infecção congênita por CMV (2011-2016) CHP-CMIN	244

Resumo

Introdução: O Citomegalovírus representa atualmente a principal causa de infecção congénita, com uma incidência mundial que varia entre os 0,4% e os 2,2% do total de nascimentos.

O quadro clínico decorrente da infecção congénita por este vírus pode ser muito variado, envolvendo padrões de doença ligeiros e limitados até apresentações graves e disseminadas da doença. É também frequente a infecção assintomática no período neonatal, mas que se vem a manifestar em sequelas tardias nas crianças, a mais frequente delas, é a surdez neurossensorial.

O rastreio desta infecção durante a gravidez é discutido há vários anos, sem consenso estabelecido. Contudo, os mais recentes desenvolvimentos no âmbito do diagnóstico e tratamento da infecção durante a gestação levantam de novo a questão do rastreio universal da infecção por Citomegalovírus na gravidez.

Objetivos: Esta dissertação consistirá numa revisão bibliográfica do tema «Rastreio da Infecção por Citomegalovírus na Gravidez», a partir da base Pubmed-Medline-Medscape, bem como jornais e revistas médicas. Além disso, esta dissertação contempla a análise dos dados relativos a esta infecção, no Centro Hospitalar do Porto, nos anos compreendidos entre 2011-2016.

Conclusão: Com esta dissertação concluiu-se que neste momento ainda não existe evidência científica que apoie a implementação de um rastreio organizado para a infecção por Citomegalovírus na gravidez, tal como as recomendações atuais da Direção Geral de Saúde. O levantamento de dados relativamente a esta infecção no Centro Materno Infantil do Norte, mostrou uma percentagem baixa de infecção congénita que pode dever-se ao facto desta infecção cursar, na maioria das vezes, sem sintomas.

Palavras chave: Citomegalovírus; Rastreio; Gravidez; Infecção congénita; Infecção materna; Diagnóstico; Prognóstico; Tratamento.

Abstract

Introduction: Cytomegalovirus is currently the leading cause of congenital infection with a global incidence ranging from 0.4% to 2.2% of total births.

The clinical outcome resulting from the congenital infection can be very diverse involving mild and limited patterns of disease to severe and widespread presentation. It is also frequent asymptomatic infection in the neonatal period but with late sequels in children, the most frequent of which is sensorineural hearing loss.

Screening for this infection during pregnancy has been discussed for several years without established consensus. However, the latest developments in the diagnosis and treatment of pregnancy infection raise once again the issue of universal screening for cytomegalovirus infection in pregnancy.

Objectives: This dissertation will consist of a bibliographical review of the topic «*Screening of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy*» from the Pubmed-Medline-Medscape database, as well as medical journals.

In addition, this dissertation includes the analysis of the data related to this infection in the Centro Hospitalar do Porto in the years between 2011-2016.

Conclusion: With this dissertation it was concluded that at present there is still no scientific evidence to support the implementation of an organized screening for cytomegalovirus infection in pregnancy, such as the current Direção Geral de Saúde recommendations. Data collection for this infection in the Centro Materno Infantil do Norte showed a low percentage of congenital infection that may be due the fact that this infection is most often symptom-free.

Keywords: Cytomegalovirus; Screening; Pregnancy; Congenital infection; Maternal infection; Diagnosis; Prognosis; Treatment.

Abreviaturas

Ácido desoxirribonucleico – ADN

Alanina Aminotransferase – ALT

Aspartato Aminotransferase - AST

Centro Hospitalar do Porto – CHP

Centro Materno Infantil do Norte - CMIN

Citomegalovírus – CMV

Imunoglobulina humana do CMV - HIG

Imunoglobulina – Ig

Líquido Cefalorraquidiano - LCR

Reação em cadeia pela polimerase – PCR

Sistema Nervoso Central – SNC

Vírus da Imunodeficiência Humana - VIH

Introdução

O Citomegalovírus (CMV) representa atualmente a principal causa de infecção congénita, com uma incidência mundial que varia entre os 0,4% e os 2,2% do total de nascimentos.⁽¹⁾

A infecção primária materna por este vírus durante a gestação é responsável por cerca de 40% de transmissão intrauterina, em contraste com os 0,5% associados a infeções recorrentes durante a gravidez.⁽²⁾

Em Portugal, de acordo com os dados do 2º Inquérito Serológico Nacional levado a cabo em 2001-2002, a percentagem de mulheres em idade fértil, dos 20-29 anos e dos 30-34 anos, suscetíveis para o CMV é de 24,5% e 18,5% respetivamente, o que coloca esta infecção como uma realidade no panorama do país.⁽³⁾

O rastreio desta infecção durante a gravidez é discutido há vários anos, sem consenso estabelecido. Grande parte dos países desenvolvidos não o recomenda porque a maioria dos fetos infetados será saudável, o conhecimento acerca do prognóstico fetal e neonatal é escasso e não existe um tratamento válido, credível e seguro durante a vida fetal.⁽⁴⁾

Recentes desenvolvimentos no âmbito do tratamento da infecção pré-natal e no prognóstico fetal levantam a questão da implementação de um rastreio organizado para esta infecção.

Métodos

Para a realização desta dissertação foi pesquisada informação em bases de dados eletrônicas tais como Pubmed, Medline, Medscape, bem como revistas e jornais médicos. A pesquisa foi realizada maioritariamente em Inglês, mas também em Português e Espanhol.

Foram selecionados artigos de revisão bibliográfica, artigos originais de investigação, bem como uma minoria de case-report, publicados entre 2011 e o presente ano. Contudo, foram ainda utilizados alguns artigos de anos anteriores, por se encontrarem referenciados nos artigos selecionados e por serem os dados mais atuais disponíveis.

As principais palavras-chave utilizadas foram: **“Citomegalovírus”, “Rastreio” e “Gravidez”**. Foram ainda pesquisadas outras palavras chave, como **«Infeção congénita», «Prevalência», «Infeção primária», «Infeção secundária», «Epidemiologia», «Diagnóstico», «Prognóstico», «Tratamento»**. Todas as palavras-chave foram pesquisadas em diferentes associações entre si.

Os dados relativos à infeção congénita por CMV no CHP nos anos compreendidos entre 2011-2016 foram disponibilizados pelo serviço de Microbiologia do Centro Hospitalar do Porto.

Foram contemplados para análise todos os casos provenientes dos Cuidados Normais e dos Cuidados Especiais de Neonatologia no período temporal já referido. A pesquisa da infeção fez-se por cultura do vírus, na urina do recém-nascido ou por método de PCR.

A análise dos dados foi feita através do programa Excel.

Infeção por Citomegalovírus na gravidez

1. O Citomegalovírus

O CMV humano, também conhecido por Herpesvírus 5, é um vírus da família *Herpesviridae*, constituído por dupla cadeia de ADN linear com 200.000 pares de bases que codificam mais de 35 proteínas estruturais e glicoproteínas. Estas glicoproteínas são responsáveis, sobretudo, pela evasão do vírus à resposta imune do indivíduo e ainda interagem com moléculas inflamatórias de modo a facilitar a persistência e a disseminação do CMV no hospedeiro ^(5,6). Foi isolado pela primeira vez em 1957. ⁽⁷⁾

Este vírus tem uma elevada especificidade de espécie e o Homem é o seu único reservatório. Como outros membros da família *Herpesviridae*, o CMV fica em estado latente no organismo após uma primo-infeção. A imunidade adquirida não é totalmente protetora pelo que, além das infeções primárias podem ocorrer infeções secundárias durante a fase de latência. ⁽⁵⁾

A infeção por CMV é endémica, ocorrendo ao longo de todo o ano e sem variações sazonais. ⁽⁵⁾ Apesar do vírus ser encontrado em todas as áreas geográficas e em todos os grupos socioeconómicos, a infeção parece ser mais prevalente nos países desenvolvidos, em áreas com baixas condições socioeconómicas. Fatores que têm sido associados à seropositividade incluem baixo nível socioeconómico, mulheres com idade superior a 30 anos, baixo nível de escolaridade e contacto próximo com crianças em idade pré-escolar. ⁽⁸⁾

A transmissão do vírus é inter-humana. A infeção pode dar-se pela penetração do vírus a nível das mucosas após contacto direto ou indireto com urina, saliva, secreções orofaríngeas, secreções endocervicais, esperma, leite materno, produtos sanguíneos ou órgãos. ⁽⁵⁾

A infeção primária por CMV em pacientes imunocompetentes é geralmente assintomática. Contudo, é possível que esta infeção conduza a um quadro semelhante a uma mononucleose por Epstein-Barr caracterizada por febre (>2 semanas), cefaleias, faringite, mialgias, astenia, linfadenopatia, sendo menos comum a hepatite e a pneumonia. O tempo de incubação médio deste vírus varia entre as 3 e as 12 semanas. ⁽⁶⁾

Os grupos de risco para a transmissão à mulher grávida são os doentes que excretam grandes quantidades de vírus, nomeadamente os doentes imunodeprimidos, os transplantados e especialmente as crianças. ⁽⁵⁾

De facto, a infeção por CMV nos primeiros 3 anos de vida é seguida de excreção do vírus na urina e saliva até um máximo de 42 meses. Deste modo, mães CMV-seronegativas de crianças infetadas com CMV têm um risco pelo menos 20-25% superior de adquirirem infeção primária por CMV quando comparadas com mães de crianças sem infeção. ⁽⁹⁾

2. Prevalência da Infeção congénita por CMV

A prevalência exata da infeção congénita por CMV não é conhecida. A taxa de prevalência média mundial é reportada como sendo 0,64% de todos os nascimentos, mas varia consideravelmente entre estudos ⁽¹⁾, havendo alguns que apontam para uma taxa entre 0,3-2,3% de todos os nascimentos, ⁽¹⁰⁾ ao passo que alguns não vão além da taxa de

1% de todos os nascimentos.⁽⁷⁾ Contudo, é unânime que a infeção por CMV representa a principal causa de infeção congénita nos países desenvolvidos.⁽¹¹⁾

Em Portugal, estão descritos três estudos, com metodologias diferentes, para determinar a prevalência da infeção congénita por CMV. O primeiro, realizado na Amadora em 2004, apontava para uma prevalência de 0,7%; em 2005, outro estudo a nível nacional apresentou resultados na ordem dos 1,05%; por fim, em 2010, o estudo que teve como base uma população da Beira Interior, apontava para uma prevalência de 0,4%.⁽¹²⁾

3. Epidemiologia da infeção por CMV na gravidez

A transmissão vertical da infeção por CMV é hematogénea transplacentar. Tem lugar na fase virémica materna e pode seguir-se a uma primo-infeção (mais frequente) ou a uma infeção secundária (reinfeção com outra estirpe do vírus ou após a reativação de uma infeção latente).⁽⁵⁾

As taxas de seropositividade na população variam muito de acordo com a idade materna, idade gestacional, paridade, nível educacional, padrões migratórios, condições socioeconómicas e outros fatores geográficos e económicos.^(5,13) O predomínio de anticorpos específicos para o CMV aumenta com a idade e nos grupos socioeconómicos menos favorecidos dos países desenvolvidos e em desenvolvimento.^(5,14)

Estima-se que a taxa de seropositividade em mulheres em idade reprodutiva se encontre entre os 40-83%.⁽⁴⁾ Outros estudos vão ainda mais longe e apontam diferenças de seroprevalência entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento (45% nos primeiros, ao passo que nos segundos a taxa pode atingir os 100%).^(13,15)

Em Portugal, de acordo com o 2º Inquérito Serológico Nacional levado a cabo em 2001-2002, a infeção por CMV é muito prevalente na população estudada (77%) e ocorre sobretudo nos primeiros anos de vida. No entanto, a partir do grupo etário dos 10 aos 14 anos, verificou-se um aumento da prevalência em indivíduos do sexo feminino, o que poderá corresponder a um maior contacto que os indivíduos do sexo feminino têm com as crianças que podem estar a excretar o vírus.⁽³⁾

Os dados obtidos no 2º Inquérito Serológico Nacional realçam também que a percentagem de mulheres em idade fértil, dos 20-29 anos e dos 30-34 anos, suscetíveis para o CMV é de 24,5% e 18,5% respetivamente, o que coloca esta infeção como uma realidade no panorama do país.⁽³⁾

4. Infeção Materna por CMV

A infeção materna por CMV, tal como acontece com outros indivíduos imunocompetentes, é geralmente assintomática. Estudos prévios demonstraram que <5% das grávidas com infeção primária por CMV experimentaram uma síndrome semelhante a mononucleose com febre, faringite, adenopatias cervicais, fadiga, mialgia, cefaleias, hepatoesplenomegalia e rash.^(4,16)

O prazo de incubação da infecção por CMV é mal conhecido, mas estima-se que decorra um intervalo entre 3 e 12 semanas entre o momento da contaminação pelo CMV e o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas, se for esse o caso. ⁽⁵⁾

Depois da infecção, o vírus inicia a replicação nas células epiteliais do local de entrada, e é distribuído por via hematogénea para múltiplos órgãos e tipos de células, incluindo células do citotrofoblasto, células do epitélio renal e das glândulas salivares e mamárias. ^(17,2)

Estudos recentes revelaram que o CMV infecta particularmente as membranas amnióticas, interfere com o *remodelling* vascular da placenta e prejudica o correto desenvolvimento das células progenitoras do trofoblasto e das vilosidades, conduzindo a hipoxia. ^(18,19)

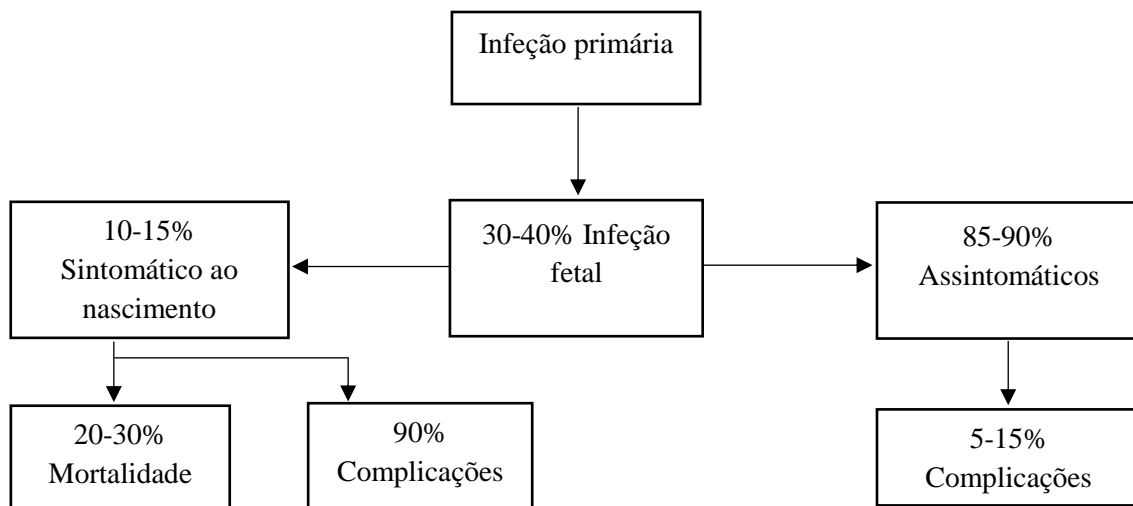
Na grávida imunocompetente, a replicação viral ativa é fortemente suprimida pela resposta imune adaptativa, mediada principalmente pelas células T CD4 e CD8. Depois desta resposta, o CMV mantém-se num estado latente principalmente nos progenitores dos monócitos, localizados na medula-óssea. ⁽²⁾

Diz-se que estamos perante uma infecção primária por CMV quando esta ocorre numa pessoa seronegativa que nunca tenha sido infetada antes. Na sequência de uma infecção primária, o vírus persiste no indivíduo sob um estado de latência.

Infeção secundária ou recorrente ocorre quando um indivíduo com história prévia de infecção, apresenta uma reativação do vírus que se encontrava em estado latente, ou na sequência de uma segunda infecção com um vírus de cadeia de DNA distinta. Esta última parece ser mesmo a forma mais comum de infecção secundária. ^(19,20). Neste caso, a presença de epítomos ou de glicoproteínas no envelope que não são reconhecidas pelos anticorpos gerados na infecção anterior são os principais responsáveis pela reinfeção. ⁽²⁰⁾

Em até 1 a 4% das gravidezes seronegativas ocorre seroconversão, com as mulheres dos estratos socioeconómicos mais baixos e com piores condições higieno-sanitárias a apresentarem as taxas mais elevadas. ^(19,20)

A infecção primária acarreta um risco de transmissão ao feto de 30 a 40%. Destes, 10-15% apresentarão sintomas ao nascimento, ao passo que 85-90% serão assintomáticos. [Figura 1] ^(2,19). A taxa de transmissão varia de acordo com a idade gestacional e parece aumentar com o evoluir da gravidez. ⁽¹⁹⁾



[Figura 1]: Infeção primária por CMV e suas consequências no feto.

Buxmann et all. demonstraram que a taxa de transmissão nas 3 a 12 semanas anteriores à concepção se situava nos 9%, nas 3 semanas antes e após a concepção era de 31% e respetivamente, 30% no primeiro trimestre, 38% no segundo e 72% no terceiro. ⁽¹⁷⁾

Contudo, apesar de a taxa de transmissão aumentar com o avançar da gravidez, a taxa de sequelas na descendência parece ser mais baixa. ⁽¹⁹⁾

Yinon et all. apontam que crianças com infeção congénita por CMV adquirida durante o primeiro trimestre são mais suscetíveis a apresentar sequelas no SNC, ao passo que a infeção congénita adquirida no terceiro trimestre está associada com uma maior taxa de transmissão intrauterina, mas um prognóstico mais favorável para o recém-nascido. ⁽¹⁹⁾

Como já mencionado, a infeção congénita por CMV pode ocorrer na sequência de uma infeção primária ou secundária. Nesta última, a replicação do vírus ocorre mesmo na presença de resposta imune humoral e mediada por células, e geralmente não está associada a viremia detetável. ^(2,19)

Neste tipo de infeção, a passagem do estado latente para a replicação viral ativa depende da ocorrência de certos estímulos tais como inflamação, toma de certos fármacos, doenças e ainda as mudanças hormonais associadas à gravidez e lactação. ⁽¹⁹⁾

Acredita-se que taxa de transmissão fetal associada à infeção secundária se situe entre os 0,5-2%, muito mais baixa do que aquela associada à infeção primária. ^(17,19) Destes, estima-se que apenas 1% venham a ser sintomáticos ao nascimento. ⁽²¹⁾ Contudo, a taxa de transmissão exata da infeção secundária por CMV é desconhecida devido à carência de estudos epidemiológicos prospetivos. ⁽¹⁷⁾

Nas populações com grandes níveis de seropositividade, grande parte das infeções congénitas por CMV estão associadas a infeções maternas secundárias. Nestes casos, a infeção secundária pode ser responsável por até 75% dos casos de infeção congénita. ⁽²²⁾. Em países com baixa seroprevalência materna de CMV (o que acontece em grande parte

dos países da Europa em que a seroprevalência ronda os 50%) parece existir um rácio equitativo entre as infeções fetais provocadas por infeções maternas primárias e secundárias. ^(23,24)

5. Diagnóstico da infeção materna por CMV

O diagnóstico da infeção materna por CMV assenta na serologia para detetar a presença de IgG. O método *Elisa* é o mais utilizado, sendo a sua sensibilidade e especificidade muito próxima de 100%. ^(5,25)

A identificação da seroconversão confirma a primo-infeção por CMV. Contudo, é muito raro documentar a seroconversão na ausência de um programa de rastreio implementado e na ausência de serologias anteriores. Assim sendo, recorre-se à investigação do IgM que, associada, permite fazer o diagnóstico de uma infeção recente. ⁽²³⁾

A resposta em anticorpos IgM começa nos primeiros dias após a contaminação materna e atinge o pico durante o primeiro mês, antes de desaparecer paulatinamente. A IgM pode ser detetada nos primeiros três meses após o início da infeção, embora também possa persistir por mais tempo em alguns indivíduos. ⁽⁵⁾ A sensibilidade da deteção da infeção primária através da IgM é muito alta, contudo a especificidade fica aquém do desejado. De facto, há muitas situações em que a deteção do IgM contra o CMV não está relacionado com uma infeção primária. Como exemplos destas situações temos a existência de outras infeções virais tais como o Epstein-Barr ou o parvovírus B19, doenças autoimunes e situações de reativação do vírus. ⁽²⁶⁾ Além disso, como já referido, em certos indivíduos o vírus persiste no organismo durante vários meses, o que também torna a sua deteção um falso positivo para a infeção recente por CMV. ⁽²³⁾ Estima-se que menos de 10-30% das mulheres com IgM positiva apresentem uma infeção primária. ⁽²⁷⁾

Deste modo, outros métodos para a deteção do momento da infeção primária são necessários e, nesse sentido, a avidez do IgG desempenha um papel muito importante. Os níveis de avidez são quantificados pela proporção de IgG que se ligam ao antígeno, ao qual se segue um tratamento com agentes desnaturantes. ⁽²⁸⁾

De uma maneira geral, uma alta avidez (maior do que 60%) é fortemente sugestiva de uma infeção passada (superior a três meses) enquanto que uma baixa avidez (inferior a 30%) é muito indicativa de uma infeção primária recente (isto é, há menos de 3 meses). ⁽²⁸⁾ A baixa avidez dos anticorpos mantem-se geralmente até 16-18 semanas após o início da infeção pelo CMV, aumentando depois progressivamente. ⁽⁷⁾ Existe também uma categoria intermédia de avidez que não nos permite discriminar entre uma infeção recente ou antiga.

Kimberlin et al. apontam que cerca de 30% das mulheres com uma baixa avidez de IgG transmitem o vírus à descendência, o que vai de encontro aos valores encontrados na taxa de transmissão da infeção primária; por outro lado, aquelas com um nível intermédio de avidez durante o primeiro trimestre relevaram uma taxa de transmissão fetal na ordem

dos 5%.⁽²³⁾ Estes achados podem ter implicações significativas no aconselhamento pré-natal.

Outras ferramentas que podem também ajudar no diagnóstico de infecção primária são a presença de ADN do CMV no sangue materno e a viremia combinada com a avidéz de IgG.⁽²³⁾

O diagnóstico da infecção secundária pode ser um desafio. Um aumento do nível de IgG não confirma uma infecção secundária, já que este aumento pode dever-se a uma estimulação policlonal não específica do sistema imune. Picone et all. desenvolveram um estudo para avaliar se existiriam achados serológicos que comprovassem a existência de uma infecção secundária em curso; contudo, não foram encontrados nenhuns marcadores serológicos específicos de infecção secundária.⁽²⁹⁾ Deste modo, a única forma de comprovar uma infecção secundária por CMV é através de testes invasivos.⁽²⁸⁾

6. A Infecção Congénita por CMV

A infecção congénita por CMV representa um problema de saúde major visto causar mais problemas no desenvolvimento fetal e sequelas a longo termo do que o Síndrome de Down, defeitos do tubo neural ou síndrome alcoólico fetal, todos combinados.⁽³⁰⁾ Estima-se que os gastos associados a esta infecção sejam elevadíssimos, na ordem dos biliões de dólares anualmente, com pelo menos 14,3 milhões de dólares gastos anualmente com recém-nascidos sintomáticos nos Estados Unidos da América.⁽³¹⁾

A infecção congénita por CMV pode ser classificada de acordo com a presença ou ausência de sintomas ao nascimento e se estes sintomas envolvem ou não o sistema nervoso central ou órgãos sensoriais.⁽³²⁾ Recém-nascidos com infecção congénita por CMV e sintomáticos ao nascimento representam 10-25% do total de recém-nascidos infetados por este vírus.^(32,33)

Genericamente, os recém-nascidos sintomáticos têm um pior prognóstico: aproximadamente 5-15% morre nas primeiras 6 semanas de vida, e 40-60% desenvolve sequelas a longo prazo.⁽³³⁾

Os sintomas clássicos, que podem ser encontrados em até 75% dos recém-nascidos sintomáticos, incluem icterícia, petéquias, hepatoesplenomegalia e alterações neurológicas tais como microcefalia e calcificações intracranianas.^(16,34) Microftalmia, anomalias cardíacas, miocardite, hipotonia com sonolência, dificuldades na sucção, espasticidade, hemiparesia, ou convulsões também são passíveis de ser encontradas, mas com menor frequência.^(16,34) **[Quadro 1]**

Sinais e alterações laboratoriais nos recém-nascidos sintomáticos

❖ Sinais

- Vasculopatia lenticulo-estriada (71-88%)
- Petéquias (41-76%)
- Icterícia (67%)
- Microcefalia (30-53%)
- Restrição do crescimento (36-50%)
- Surdez (26-42%)
- Coriorretinite (4-20%)
- Convulsões
- Alterações migratórias no SNC
- Pneumonia

❖ Alterações laboratoriais

- Hiperbilirrubinemia conjugada (81%)
- Níveis de AST elevados (76%)
- Trombocitopenia (77-81%)

[Quadro 1]: Sinais e alterações laboratoriais nos recém-nascidos sintomáticos com infecção por CMV.

A surdez neurossensorial é um achado comum entre recém-nascidos com infecção congénita por CMV, podendo ser encontrada em até aproximadamente metade dos recém-nascidos sintomáticos. ⁽³²⁾ Geralmente trata-se de uma surdez bilateral e progressiva. A surdez neurossensorial representa a sequela mais frequente dos recém-nascidos infetados e assintomáticos ao nascimento. Estudos apontam que 7-15% deles poderão vir a desenvolver esta anomalia, sendo a mediana de idade de detecção os 27 meses. ⁽¹⁶⁾

A coriorretinite é o distúrbio ocular mais comum associado à infecção congénita por CMV e afeta até 20% dos recém-nascidos sintomáticos. Estes também estão em maior risco de desenvolver atrofia ótica e estrabismo. ⁽³²⁾

7. Diagnóstico pré-natal da infecção congénita por CMV

Sempre que uma infecção materna por CMV tiver sido documentada ou forem encontrados achados ecográficos compatíveis com a infecção congénita por CMV, é importante despistar a presença concomitante de infecção fetal por CMV.

Os achados ecográficos que habitualmente estão relacionados com a infecção congénita por CMV são restrição do crescimento fetal, ascite, calcificações intracranianas, oligohidrânios, microcefalia, intestino hiperecogénico, hidropsia fetal e derrame pleural. Contudo estes achados não são específicos da infecção por CMV e muitas vezes estão ausentes nos fetos infetados (até 75% dos casos). ⁽¹⁹⁾

Deste modo, o método *gold standard* para o diagnóstico da infecção fetal é a detecção do DNA viral no líquido amniótico através do método de reação da polimerase em cadeia (PCR) na sequência de uma amniocentese. ⁽³⁵⁾ Este método apresenta uma sensibilidade que ronda os 75-100% e uma especificidade de 67-100%. ⁽²⁸⁾

No caso de ser detetado DNA viral na amostra de líquido amniótico pode ser efetuada uma cordocentese com vista à análise do prognóstico. ⁽³⁶⁾

O PCR do líquido amniótico apresenta, contudo, algumas limitações uma vez que a amniocentese não deve ser levada a cabo antes das 20 semanas de gestação, já que a diurese fetal não está adequadamente desenvolvida. Além disso, são necessárias 6-8 semanas até que se dê a excreção do vírus na urina fetal depois da infecção materna. ⁽²⁸⁾

Outra ferramenta disponível para o diagnóstico fetal da infecção por CMV é o uso do IgM CMV fetal. Contudo, este método está em desuso porque a cordocentese está associada a riscos para o feto e só numa fase tardia da gravidez é que os fetos desenvolvem IgM específicos para o CMV. ^(37,38)

8. Diagnóstico da infecção congénita por CMV no recém-nascido

No recém-nascido, a presença de sinais ou sintomas característicos da infecção congénita por CMV devem levar à pesquisa do vírus, para a confirmação do diagnóstico.

Dizemos que estamos perante uma infecção congénita por CMV num recém-nascido, quando é demonstrada a presença do vírus em amostras biológicas tais como urina, sangue, saliva ou LCR até aos 21 dias de vida. Após este período, não se pode afirmar o diagnóstico de infecção congénita, pois pode tratar-se de uma infecção adquirida no canal do parto, ou após o nascimento, inclusivamente através do leite materno. Lyall H. et al. e Igg V. et al. ^(39,40) consideram infecção congénita, quando o vírus é isolado nas primeiras 2 semanas de vida.

Existem vários métodos para o diagnóstico da infecção congénita por CMV nos recém-nascidos, sendo o mais usado a cultura em *Shell Vial* a partir da urina do recém-nascido, referido com o método *gold standard* para o diagnóstico da infecção congénita. ⁽⁴¹⁾

Nos últimos anos, tem-se vindo a dar preferência à identificação do DNA viral através da técnica de PCR a partir de diversas amostras tais como urina, saliva, sangue ou outras secreções. Este método tem-se mostrado mais sensível e eficiente que o método de cultura da urina, permitindo resultados mais rápidos, em menos de 24 horas. ⁽⁴²⁾

Outros métodos disponíveis para o diagnóstico da infecção congénita no recém-nascido são a demonstração da presença de IgM no recém-nascido; no entanto, a serologia é pouco sensível, com resultados falsos positivos e negativos devido a reações cruzadas com outros vírus da família *Herpesviridae*.

Por fim, podemos fazer um diagnóstico de infecção congénita, retrospectivamente, se for utilizado o sangue do cartão de Guthrie, colhido nos primeiros dias de vida, por método PCR. ⁽⁴³⁾

9. Marcadores do prognóstico da infecção fetal

Após a confirmação da infecção congênita por CMV, o principal objetivo é determinar se o recém-nascido será assintomático ou sintomático, estando, neste último caso, associado a pior prognóstico.

O prognóstico fetal relaciona-se com a idade gestacional no momento da infecção materna e ainda achados laboratoriais e de imagem. ⁽²⁸⁾

De uma forma geral, tal como acontece com outras infecções virais o risco de transmissão vertical aumenta com a idade gestacional. Contudo, a associação entre o momento da infecção e a sua gravidade no feto/recém-nascido ainda não está muito bem definida. ^(28,44)

Um dos marcadores de prognóstico relevante, nesta infecção, são os achados ecográficos fetais, com um valor preditivo positivo e negativo de sequelas fetais de 78% e 48%, respetivamente. ⁽³³⁾

Apesar deste exame ser uma ferramenta útil no prognóstico da infecção fetal apresenta algumas limitações devido a falta de especificidade inerente à técnica. Nesse sentido, recentes desenvolvimentos na área da Ressonância Magnética fetal vieram dar maior acurácia ao prognóstico fetal. Yinon et al. apontam que a combinação da Ressonância Magnética com a ecografia fetal apresenta valor preditivo positivo de 88,9% para o diagnóstico pré-natal de lesões cerebrais, um aumento considerável em relação ao valor apresentado pela ecografia isoladamente. ⁽¹⁹⁾

Outro marcador do prognóstico é a carga viral do CMV no líquido amniótico; no entanto, existe alguma controvérsia do seu valor, uma vez que até há algum tempo acreditava-se que uma carga viral $> 10^3$ equivalentes genómicos era 100% preditiva de infecção fetal, e que valores superiores a 10^5 na carga viral eram sinónimo de infecção sintomática. ⁽⁴⁵⁾ Todavia, estudos mais recentes indicam que não existe uma associação inequívoca entre a carga viral no líquido amniótico e o prognóstico fetal. ^(46,47) São necessários mais estudos para avaliar o real valor da carga viral do CMV como marcador prognóstico.

Parâmetros bioquímicos do sangue fetal tais como trombocitopenia (plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) ALT $> 80\text{IU/mL}$, bilirrubina direta $> 4\text{mg/dL}$ e níveis de $\beta 2$ microglobulina $> 5\text{mg/L}$ também são apontados em vários estudos como marcadores de pior prognóstico. ⁽³⁶⁾

De uma forma geral, os marcadores de prognóstico quando aplicados isoladamente carecem de especificidade e sensibilidade; contudo, a combinação da avaliação dos fatores maternos e fetais aumenta significativamente o valor prognóstico e melhora o aconselhamento pré-natal. ⁽⁴⁸⁾

10. Tratamento da infecção congênita por CMV

10.1 Tratamento neonatal da infecção congênita

As opções de tratamento atualmente disponíveis para o recém-nascido com infecção congênita por CMV são o ganciclovir, o foscavir e o cidofovir. Destes, o mais amplamente usado é o ganciclovir e o seu pró-fármaco oral valganciclovir. ⁽²²⁾

Os recém-nascidos que estão abrangidos pelo tratamento antiviral são aqueles que tem infecção congênita demonstrada, ou seja, com detecção de DNA do CMV numa amostra de urina ou amostra de saliva obtidas nos primeiros 15 a 21 dias de vida e são sintomáticos. ⁽⁴⁹⁾

O mais recente estudo randomizado levado a cabo neste assunto data de 2015 ⁽⁵⁰⁾ e comparou o tratamento com valganciclovir durante 6 semanas ou 6 meses. A primeira conclusão preliminar do estudo foi que a surdez neurosensorial melhorou e manteve-se estável pelo menos durante 12 meses no grupo tratado com valganciclovir durante 6 meses; além disso, neste grupo também se verificou melhorias significativas ($p < 0,004$) nos scores de neurodesenvolvimento.

Posto isto, o tratamento de eleição para a infecção congênita moderada a severa por CMV nos recém-nascidos sintomáticos é valganciclovir durante 6 meses que deve ser iniciado no primeiro mês de vida. Estão abrangidos no espectro de infeções sintomáticas severas a graves aquelas com envolvimento do SNC, isto é, com alguma alteração tal como microcefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite e surdez neurosensorial.

Este mesmo estudo ⁽⁵⁰⁾ falhou em comprovar o benefício do tratamento com valganciclovir em recém-nascidos com envolvimento sistémico, mas sem envolvimento do SNC.

O benefício do tratamento em recém-nascidos assintomáticos, mas com achados imagiológicos compatíveis com infecção por CMV, ainda não é consensual. Amir et al. reportou uma possível associação entre a presença de vasculopatia lenticuloestriada ou pseudocistos nos exames imagiológicos e surdez neurosensorial de início tardio e como tal propôs também o tratamento neste grupo. ^(51,52) Contudo, ainda não existem estudos controlados a comprovar estes achados e, como tal, esta estratégia de tratamento ainda não foi adotada. ⁽⁵³⁾

A estratégia de tratamento com estes antivirais mostrou benefício no desempenho auditivo dos recém-nascidos sintomáticos com envolvimento do SNC. ⁽²²⁾ Contudo o uso alargado destes fármacos é limitado pelos seus efeitos adversos tais como neutropenia grave, trombocitopenia e anemia. ⁽⁵³⁾

Atualmente dois novos ensaios clínicos estão a ser levados a cabo para determinar as melhores opções de tratamento da infecção congênita por CMV (NCT01649869 e NCT02606266 in ClinicalTrials.gov)

10.2 Tratamento pré-natal da infecção congênita por CMV

O tratamento pré-natal da infecção congênita por CMV assenta em duas premissas fundamentais: por um lado prevenir a transmissão do CMV da mãe para o feto, e por

outro tratar os fetos durante a gravidez com o objetivo de reduzir o risco e/ou a severidade da infecção sintomática.

A **Imunoglobulina Humana do CMV (HIG)** é uma preparação derivada de doadores com alto título de anticorpos contra o CMV. O seu uso assenta na constatação que a infecção primária acarreta um maior risco de transmissão fetal do que a infecção secundária, o que demonstra a importância da imunidade humoral. ⁽²⁸⁾

O papel da HIG tem sido investigado ao longo do tempo através de ensaios clínicos e em estudos observacionais.

O primeiro desses estudos levado a cabo por Nigro et al. em 2005 ⁽⁵⁴⁾ apresentou resultados promissores já que a terapêutica com HIG estava associada a uma diminuição significativa do risco de infecção congénita por CMV de 50% para 3% ($p < 0,001$) e de infecção sintomática, com diminuição de 40% para 16% ($p = 0,04$). Contudo, neste estudo, os eventos obstétricos adversos tais como parto pré-termo, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino foram maiores no grupo sob terapêutica com HIG.

Para esclarecer o real valor da terapêutica com HIG, um ensaio randomizado levado a cabo por Revello et al em 2014 ⁽⁵⁵⁾ contou com uma amostra total de 124 grávidas com infecção primária por CMV documentada. Neste estudo, a taxa de transmissão congénita no grupo tratado com HIG, administrada mensalmente, situou-se nos 30% e no grupo do placebo foi de 44%. Neste estudo, o número de eventos obstétricos adversos foi maior no grupo tratado com HIG do que no grupo sob efeito de placebo (13% vs 2%).

Os resultados obtidos por este estudo não conseguiram demonstrar que o tratamento com HIG estivesse associado a diminuição significativa da transmissão fetal da infecção por CMV.

Um estudo conduzido por Hamprecht et al ⁽⁵⁶⁾ indicou que o tempo de semivida do IgG do CMV no sangue materno deveria rondar os 11 dias, contrariamente aos 22 dias previamente aceites. Assim, uma administração bi-quinzenal de HIG provavelmente será mais eficiente do que a administração mensal usada nos dois estudos conduzidos até agora.

Para se perceber se a eficácia e a segurança da HIG podem ser influenciadas pelos achados de Hamprecht et al. um novo ensaio clínico randomizado, atualmente em fase III, está a ser conduzidos nos Estados Unidos (NCT01376778 in clinicaltrials.gov). Este estudo poderá dissipar as dúvidas que ainda persistem em relação à real eficácia e segurança do uso de HIG na gravidez.

O desenvolvimento de uma **vacina** eficaz contra a infecção por CMV também é uma meta há muito desejada por muitos investigadores e epidemiologistas. O *Institute of Medicine, National Academy of Science* definiu mesmo que a prevenção da infecção congénita por CMV era uma prioridade para o século XXI baseada nos custos e no prejuízo da qualidade

de vida associados à infecção. ⁽⁵⁷⁾ Contudo ainda não existe uma vacina eficaz contra esta infecção, apesar dos vários estudos desenvolvidos nesta área.

Um primeiro estudo relativo a este assunto consistiu na administração de vacina recombinante CMV glicoproteína B (gB) com o adjuvante MF59 a mulheres seronegativas para o CMV. A vacina demonstrou uma redução de aproximadamente 50% na infecção materna entre as mulheres vacinadas; contudo, não foi eficaz a conferir proteção a longo prazo. ^(58,59)

Mais recentemente, um estudo em modelos animais demonstrou que a imunização com vacina bivalente usando o vírus da coriomeningite Linfocítica (LCMV) como vetor associado a gB e pp65 provocava uma potente resposta celular e humoral, reduzindo a magnitude da viremia materna. ⁽⁶⁰⁾ Estes resultados apoiam a necessidade de mais estudos usando o LCMV como vetor para uma vacina recombinante contra o CMV.

11. Rastreio da infecção congénita por CMV – estado atual

A questão do rastreio da infecção congénita por CMV já é debatida há vários anos, dado os gastos e os problemas de saúde que a infecção acarreta. Nos últimos tempos, o recente desenvolvimento no que toca ao diagnóstico e possíveis tratamentos da infecção, quer materna, quer fetal, fez com que o assunto voltasse a estar de novo em voga, levando a que muitos países estudassem a efetividade de implementar um programa de rastreio universal para todas as grávidas. ⁽⁴⁾

As modalidades de rastreio propostas por alguns grupos de trabalho são bastante diversas e acarretam gastos e recursos humanos e materiais de várias ordens:

Uma primeira abordagem passa por um rastreio universal de todas as mulheres antes da gravidez de modo a identificar as seronegativas, e deste modo, providenciar medidas preventivas e serologias seriadas durante a gravidez que possam comprovar a seroconversão. ⁽⁶¹⁾

Uma segunda possível abordagem passa por rastrear apenas as mulheres com risco aumentado, isto é, aquelas que contactam diariamente com crianças abaixo dos 3 anos (mães de crianças abaixo desta idade e educadoras de infância, por exemplo). ⁽⁶¹⁾

Uma terceira abordagem passa por efetuar a todas as grávidas uma serologia às 20 semanas de gestação que inclua a avidéz do IgG, de modo a identificar as infeções primárias que tenham ocorrido num estadio precoce da gravidez. ⁽⁶¹⁾

Por fim, se forem identificadas anomalias ecográficas compatíveis com infecção por CMV pode ser realizada uma serologia com vista ao despiste da infecção. ⁽⁶¹⁾

Cada uma destas estratégias apresenta benefícios e limitações. Um estudo levado a cabo por Cahill et al. ⁽⁶²⁾ analisou o custo-efetividade destes métodos apresentados, e concluiu que aquele que apresenta maior custo-efetividade é o método de rastreio universal aplicado a todas as grávidas. Contudo, este estudo assumiu que o tratamento com HIG

apresenta elevada eficácia e como já mencionado essa eficácia ainda não está totalmente comprovada. ⁽⁵⁵⁾

Um outro estudo de Williams et al. ⁽⁶³⁾ procurou comparar os custos associados ao rastreio e tratamento de recém-nascidos assintomáticos com suspeita de infeção CMV usando testes de saliva e testes auditivos, com outras estratégias de rastreio pré-natal. Este estudo demonstrou que o custo associado ao rastreio e posterior tratamento dos recém-nascidos usando estes métodos era mais baixo que qualquer outra estratégia de rastreio pré-natal.

As mais recentes recomendações da *American College Of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) vão contra um rastreio universal para o CMV. O *Centers of Disease Control (CDC)* também não recomenda esse mesmo rastreio universal. ⁽⁴⁾ Estas entidades reforçam, contudo, a ideia que deve ser feito um rastreio do CMV em todas as grávidas com síndrome de mononucleose durante a gravidez. ⁽⁵⁾ Ainda assim, em alguns países da Europa, entre os quais Portugal, foi introduzido um rastreio serológico em grávidas de maior risco. ⁽¹⁶⁾

Estudo da infecção congénita por CMV no CMIN nos anos 2011-2016

Com o objetivo de se conhecer no CMIN o número de casos diagnosticados da infecção congénita por CMV nos anos compreendidos entre 2011-2016, foi feito o levantamento de todas as urinas colhidas nos recém-nascidos, com suspeita de infecção congénita, no serviço de microbiologia do CHP, nos anos 2011-2016 provenientes dos cuidados Normais e dos Cuidados Especiais de Neonatologia.

Na instituição, o pedido de virúria com pesquisa de CMV no recém-nascido, é efetuado habitualmente, nas seguintes condições:

1. Seroconversão durante a gravidez;
2. Grávida com serologias positivas IgM e IgG, sem possibilidade de datação da infecção;
3. Alterações ecográficas fetais suspeitas de infecção (intestino hiperecogéneo, microcefalia, dilatações ventriculares);
4. Restrição do crescimento intrauterino;
5. Recém-nascidos com alterações laboratoriais suspeitas (trombocitopenia, hiperbilirrubinemia directa).

A todos os recém-nascidos com suspeita de infecção congénita por CMV, fez-se o pedido de virúria, nos primeiros dias de vida, ou mais tarde se a suspeita tiver ocorrido posteriormente. A pesquisa foi efetuada na urina pelo método de referência (cultura celular- *shell vial*). Em algumas situações, foi também usada a técnica de PCR na urina. Esta técnica passou a ser usada de forma mais sistemática a partir de Setembro de 2016.

A análise dos dados foi dividida em duas partes: em primeiro lugar analisaram-se todas as urinas colhidas nos primeiros 21 dias de vida do recém-nascido. Nessa situação, o resultado positivo confirma o diagnóstico de infecção congénita.

Em segundo lugar, procedeu-se à análise das amostras de urina colhidas após aquele período (>21 dias de vida). Nestes casos, um resultado positivo, não permite afirmar que se trate de infecção congénita, exceto se a análise por método PCR, no cartão de Guthrie, for positiva. Nos outros casos, em que a análise do cartão de Guthrie se revela negativa, trata-se de uma infecção adquirida.

	Nº Total amostras (≤ 21 dias)	Nº amostras Positivas (≤ 21 dias)	Nº amostras Negativas (≤ 21 dias)	Amostras não conclusivas (≤ 21 dias)	Total de Nascimentos
2011 e 2012	93	5	86	2	6683
2013 e 2014	102	6	93	3	5808
2015	49	2	44	3	3213
2016	59	4	54	1	3338
Total	303	17	277	9	19042

[Tabela 1]: Resultados da análise das amostras de urina de recém-nascidos com < 21 dias com suspeita de infeção congénita por CMV (2011-2016) CHP-CMIN

	Nº Total Amostras (> 21 dias)	Nº Amostras Positivos (> 21 dias)	Análise do cartão de Guthrie	Nº Amostras Negativas (> 21 dias)	Amostras não conclusivas (> 21 dias)	Total de Nascimentos
2011 e 2012	8	1	Negativo	6	1	6683
2013 e 2014	20	1	Negativo	16	3	5808
2015	1	0	-	1	0	3213
2016	4	0	-	4	0	3338
Total	33	2	-	27	4	19042

[Tabela 2]: Resultados da análise das amostras de urina de recém-nascidos com > 21 dias com suspeita de infeção congénita por CMV (2011-2016) CHP-CMIN

No grupo com pesquisa de vírus na urina com mais de 21 dias de vida, encontraram-se dois casos com virúria positiva, mas que não foram confirmados pela análise efetuada no cartão de Guthrie. Assim, conforme o que foi referido atrás estes casos são de infeções adquiridas e não congénitas.

Discussão dos resultados obtidos

Considerando que a prevalência da infeção congénita por CMV em Portugal é de 0.4-1%, em 19 042 nascimentos seria de esperar encontrar 76-190 casos de infeção. Na amostra estudada (total de 336 amostras de urinas), selecionada a partir de uma população com suspeita de infeção, encontramos 17 amostras positivas, que corresponderam a 13 doentes. Isto dá uma percentagem de 3,9%, o que nos parece baixo para o tipo de amostra.

Sendo a infecção congénita, na maioria dos casos, assintomática, é natural que muitos dos recém-nascidos infetados não sejam diagnosticados; só o seriam, se fosse efetuado um rastreio sistemático. No caso de apresentarem clínica, esta pode não estar a ser devidamente valorizada. Estes aspetos podem justificar o baixo valor encontrado.

Além disso é também importante questionar, que numa amostra selecionada pela suspeita de infecção, a positividade encontrada seja tão baixa (3,9%). Será, pois, necessário rever os critérios desses pedidos.

Seria também relevante (para a questão colocada no início da dissertação), saber qual a percentagem dos pedidos de virúria efetuada por suspeita de infecção durante a gravidez (suscitada pelos pedidos de serologias).

Dado que o objetivo deste trabalho era apenas conhecer a magnitude do número de casos identificados, as questões levantadas não são respondidas. Seria importante serem alvo de estudo futuro.

Rastreio do Citomegalovírus na Gravidez – Sim ou Não?

A questão do rastreio da infeção por CMV é altamente pertinente nos dias que correm, dados os grandes custos e problemas de saúde associados a esta infeção e, sobretudo, devido aos muitos estudos que estão atualmente em desenvolvimento na área do tratamento pré-natal desta problemática.

Sob o ponto de vista epidemiológico a implementação de um rastreio universal deve ter lugar quando a doença é clinicamente importante, prevalente, bem caracterizada e quando o teste de rastreio disponível é seguro, confiável e válido. Além disso, a intervenção deve ser efetiva e ter uma boa relação custo-benefício. ⁽⁴⁾

Analisando a infeção por CMV não restam dúvidas do seu carácter clinicamente importante e da prevalência significativa. Esta infeção acarreta custos na ordem dos biliões de dólares nos Estados Unidos da América e as suas sequelas a longo prazo são mais evidentes que outras condições clínicas como o Síndrome de Down, por exemplo. ⁽³⁰⁾

Em Portugal, apesar do facto de as mulheres em idade fértil, terem um risco de 18,5-24,5% de contraírem uma infeção primária, o que é certo é que a infeção secundária também pode ocorrer, dado a alta prevalência da infeção na população.

A propósito deste tipo de infeção (secundária) ainda há algumas dúvidas sob a sua real fisiopatologia e ainda resta perceber quais as variantes associadas que conduzem umas mulheres a desenvolverem a infeção e outras não. Isto relembra-nos que há alguns aspetos teóricos da infeção por CMV que não estão totalmente esclarecidos.

Em relação aos testes de rastreio, tal como já mencionado, podem ser várias as estratégias a adotar para um teste de rastreio universal por CMV. Aquele que parece ser o mais estudado e que, segundo alguns estudos apresenta melhor relação custo-benefício, é o rastreio universal de todas as mulheres antes da gravidez de modo a identificar as seronegativas e, deste modo, providenciar ainda serologias seriadas durante a gravidez que possam comprovar a seroconversão.

Ora, este método de rastreio apenas toma em consideração a relevância clínica da infeção primária, uma vez que a infeção secundária não pode ser detetada por testes serológicos.

Como já mencionado, em Portugal onde a prevalência de infeção atinge os 77%, a infeção secundária pode ser a principal responsável pela infeção congénita, o que torna este método de rastreio ineficaz para uma proporção considerável de casos.

Neste tipo de rastreio, ao ser documentada seroconversão, sabemos que o risco de transmissão fetal ronda os 40% e que destes, somente 10-15% serão sintomáticos ao nascimento. Além disso, sabe-se que taxa de complicações entre os assintomáticos não vai além dos 15%. Ora, analisando sob o ponto de vista meramente matemático, a probabilidade de não ocorrer transmissão fetal ou de ocorrer uma infeção fetal sem

qualquer prejuízo para a criança continua a ter um maior peso que a infeção sintomática grave. Estes dados levantam questões quanto à pertinência e relação custo-benefício de um rastreio universal.

A implementação de um rastreio universal pressupõe também que após a deteção de um caso de infeção primária durante a gravidez se possa oferecer uma estratégia que diminua a taxa de transmissão/ consequências da infeção fetal. Os estudos desenvolvidos até ao momento relativamente ao uso de HIG não comprovam que o tratamento durante a gravidez esteja associado a diminuição significativa da transmissão fetal da infeção por CMV. No que toca à vacina, apesar de alguns resultados recentes promissores, atualmente também ainda não existe esta opção preventiva.

Em relação às opções de tratamento disponíveis para o recém-nascido, os resultados parecem ser mais favoráveis do que qualquer método de tratamento pré-natal já experimentado. Este facto, associado à ponderação e avaliação dos fatores prognóstico atualmente disponíveis que nos permitem prever com algum grau de confiança se o recém-nascido sofrerá de sequelas relacionadas com a infeção, colocam o rastreio da infeção congénita com base em achados laboratoriais e de imagem numa fase mais tardia da gravidez, e o tratamento subsequente da infeção já no período neonatal, melhor posicionados que um rastreio universal antes ou numa fase inicial da gravidez.

Face ao exposto creio que neste momento ainda não existe evidencia científica que apoie a implementação de um rastreio universal para a infeção congénita por CMV.

Aliás, a implementação de um rastreio universal poderia mesmo trazer um efeito deletério quer para as grávidas quer para os profissionais de saúde. Por um lado, não é possível nunca afirmar imunidade para esta infeção e qualquer um dos resultados possíveis numa serologia poderia levantar dúvidas e preocupações nas grávidas. Em relação aos serviços de saúde, a implementação de um rastreio sistemático poderia levantar muitas incertezas, especialmente sobre qual a abordagem a adotar no caso de fetos infetados, mas assintomáticos no plano ecográfico. Provavelmente isto levaria a que se recorresse a grande número de ressonâncias magnéticas fetais, amniocenteses e cordocenteses que não são isentas de risco quer para a grávida quer para o feto.

Acredito que uma abordagem sensata no que toca ao rastreio desta infeção é aquela proposta pela ACOG e CDC, ou seja, um rastreio dirigido a grupos de mulheres que durante a gravidez manifestam sintomas semelhantes a uma mononucleose ou ainda aquelas em maior risco de contactar com o vírus (educadoras de infância e mães de crianças com menos de 3 anos, por exemplo).

A prevenção da infeção congénita pelo CMV passa também muito pela educação e consciencialização da população e da comunidade médica sobre este vírus. Cannon et al.⁽⁶⁴⁾ num estudo com uma amostra de 4000 pessoas concluiu que somente 3% das mulheres e 7% dos homens tinha ouvido falar da infeção congénita por CMV. Além disso, menos de metade (44%) dos obstetras associados ao American College of Obstetricians and Gynecologists aconselham as grávidas em relação a prevenção da infeção por CMV.

Existe evidência apoiada pelo estudo de Adler et al. ⁽⁶⁵⁾ de que a toma de medidas preventivas contra esta infeção pode resultar numa menor proporção de infeção materna e consequentemente de infeção fetal.

As recomendações da CDC para prevenir a exposição das grávidas à infeção por CMV são: lavar as mãos sempre depois de se trocar fraldas, alimentar uma criança ou segurar em brinquedos; não partilhar utensílios utilizados nas refeições ou escovas de dentes com crianças; limpar os brinquedos ou outros utensílios que tenham estado em contacto com a saliva ou urina de crianças. ⁽²⁷⁾

Deste modo, nesta fase, impõe-se com maior urgência consciencializar a comunidade médica e a população em geral sobre esta infeção e sobre as medidas que devem ser tomadas para a conter, do que implementar um rastreio Universal para o CMV.

Bibliografia

1. Cervi F, Piccirilli G, Simonazzi G, Chiereghin A, Bellini F, Landini MP. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection : A case report. 2014;74 (244):34–40.
2. McCormick AL, Mocarski ES. The immunological underpinnings of vaccinations to prevent cytomegalovirus disease. Cell Mol Immunol [Internet]. 2014;0(0):0. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2014.120>
3. Direcção-Geral de Saúde. Avaliação do programa nacional de vacinação - 2º inquérito nacional português continental. Avaliação do Programa Nacional de Vacinação e Melhoria do seu Custo-efectividade - 2º Inquérito Serológico Nacional Portugal Continental, 2001-2002. 2004. 113-22 p.
4. Johnson JM, Anderson BL. Cytomegalovirus : Should We Screen Pregnant Women for Primary Infection? 2013;
5. Vide Tavares M, Domingues AP, Tavares M, Malheiro E, Tavares F, Moura P. Citomegalovírus: Existe lugar para o rastreio durante a gravidez? Acta Med Port. 2011;24(SUPPL.4):1003–8.
6. Manuscript A, Cytomegalovirus C. NIH Public Access. 2013;55(2):521–30.
7. Braga A, Caputo A, Rezende-filho JF De. Infecção pelo citomegalovírus na gestação : uma visão atual Resumo Abstract.
8. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol Surv [Internet]. 2010;65(11):736–43. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEW S=N&AN=2011144992>
9. Rieder F, Steininger C. Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2013; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283990>
10. Lanari M. Why is cytomegalovirus the most frequent cause of congenital infection ? 2011;9(10):841–3.
11. Tepperberg-oikawa M, Mendelson E, Hildesheimer M, Kuint J. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva – Report of clinical experience. J Clin Virol [Internet]. 2014;1–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.04.024>
12. Almeida S, Gouveia P, Jorge A, Mendes A, Duarte C, Faria N, et al. Infecção congénita por Citomegalovirus . Prevalência numa população da Beira Interior. 2010;
13. Kuessel L, Husslein H, Marschalek J, Brunner J, Ristl R, Popow-Kraupp T, et al. Prediction of maternal cytomegalovirus serostatus in early pregnancy: A retrospective analysis in Western Europe. PLoS One. 2015;10(12).

14. Sanousi SM El, Osman ZA, Mohmed ABS, Awfi MSH Al. Cytomegalovirus infection in a cohort of pregnant women. 2015;10–2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.002>
15. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. International Journal of Infectious Diseases Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries § , §§. Int J Infect Dis [Internet]. 2014;22(May 2013):44–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.010>
16. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, Zuylen J Van, Basha J, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy : a review of prevalence , clinical features , diagnosis and prevention. 2016;9–18.
17. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. 2017;45–52.
18. Emery VC, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1 ; referees : 2 approved] Referee Status : 2017;6(0):1–9.
19. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy.
20. Johnson J, Anderson B. Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. 2012;55(2):521–30.
21. Hadar E, Dorfman E, Bardin R, Gabbay-benziv R, Amir J, Pardo J. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection : a retrospective cohort study. BMC Infect Dis [Internet]. 2017;1–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2161-3>
22. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. 2016;
23. Leruez-ville M, Ville Y. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Fetal cytomegalovirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2016;1–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005>
24. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-fellous C, Grangeot-keros L, Ayoubi JM. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. J Clin Virol [Internet]. 2012;53(4):332–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.031>
25. Rajasekariah H, Scott G, Robertson PW, Rawlinson WD. Improving Diagnosis of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women Using Immunoblots. 2013;319(November 2012):315–9.
26. Ozgu-erdinc AS, Sen C. Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Antigenemia by Immunohistochemical Detection of Immediate Early Antigen. 2014;(13):64–70.
27. Johnson J, Anderson B. S c r e e n i n g , P r e v e n t i o n , a n d T r e a t m e n t o f

Congenital Cytomegalovirus. 2014;41:593–9.

28. Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection : management update. 2017;
29. Picone O, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, Senat M, et al. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy . Can serology help with diagnosis ? Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy . Can serology help with diagnosis ? 2016;7058(May).
30. Cytomegalovirus C. Outcomes of Neonatal Intensive Care definition and incidence. 2016;16(1):60–5.
31. Wizman S, Lamarre V, Coic L, Kakkar F, Meur J Le, Rousseau C, et al. Awareness of cytomegalovirus and risk factors for susceptibility among pregnant women , in Montreal , Canada. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2016;1–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0844-9>
32. Harrison GJ. Current Controversies in Diagnosis , Management , and Prevention of Congenital Cytomegalovirus: Updates for the Pediatric Practitioner. 2015;44(5):115–25.
33. Jückstock J, Friese K. Passive Immunization against Congenital Cytomegalovirus Infection : Current State of Knowledge. 2015;209–17.
34. Brito A, Almeida S. Citomegalovirus Infecção congénita ou neonatal ? 2003;
35. Medicine M-F, Hughes BL, Sc M, Gyamfi-bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult #39: Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016;(Cmv). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.042>
36. Zavattoni M, Furione M, Arossa A, Iasci A, Spinillo A, Lombardi G, et al. Diagnosis and counseling of fetal and neonatal HCMV infection. Early Hum Dev [Internet]. 2014;90:S29–31. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)70010-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)70010-6)
37. Bilavsky E, Watad S, Levy I, Linder N, Pardo J, Ben-zvi H, et al. Positive IgM in Congenital CMV Infection. 2017;
38. Yoshida M, Matsuda H, Yoshinaga Y, Asai K, Kawashima A, Sei K, et al. Can measurement of maternal anti-cytomegalovirus immunoglobulin-M antibody levels be used to screen for cytomegalovirus infection in embryos and fetuses ? 2013;39(1):166–9.
39. Lyall H. Congenital CMV : and why to treat ?
40. Igg V, Para V, Apesar V. Infecção pelo cmv.
41. Estef D, Estef D. Vírus citomegálico hum ano – CMV. 2006;
42. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Grif PD, Sharland M. Early Human Development Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. 2011;87:723–8.

43. Cristhina P, Xavier N. CITOMEGALOVIROSE NEONATAL. 2011;
44. Hadar E, Salzer L, Dorfman E, Amir J, Pardo J. Antenatal risk factors for symptomatic congenital CMV disease following primary maternal CMV infection. 2015;
45. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Landini MP. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. 2000;476–82.
46. Goegebuer T, Meensel B Van, Beuselinck K, Cossey V, Ranst M Van, Hanssens M, et al. Clinical Predictive Value of Real-Time PCR Quantification of Human Cytomegalovirus DNA in Amniotic Fluid Samples. 2009;47(3):660–5.
47. Forner G, Abate D, Mengoli C, Palù G, Gussetti N. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. 2015;212(Cmv):67–71.
48. Zavattoni M, Lombardi G, Rognoni V, Furione M, Klersy C, Stronati M, et al. Maternal , Fetal , and Neonatal Parameters for Prognosis and Counseling of HCMV Congenital Infection. 2014;2170(March):2163–70.
49. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI. Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection by Real- Time Polymerase Chain Reaction Analysis of Saliva or Urine Specimens. 2014;210:1415–8.
50. Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. 2015;933–43.
51. Bilavsky E, Schwarz M, Pardo J, Attias J, Levy I, Haimi-cohen Y, et al. Lenticulostriated vasculopathy is a high-risk marker for hearing loss in congenital cytomegalovirus infections. 2015;388–94.
52. Amir J, Schwarz M, Levy I, Haimi-cohen Y, Pardo J. Is lenticulostriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection ? 2011;846–50.
53. Leruez-ville M, Ville Y. Expert Review of Anti-infective Therapy Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. 2016;7210(April):0–31.
54. Nigro G, Adler SP, Torre R La. Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. 2005;1350–62.
55. Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. 2014;(2008).
56. Hamprecht K, Kagan K, Goelz R. Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital CMV Infection. 2014;2013:2543–5.
57. Stratton KR, Durch JS, Robert S. Vaccines for the 21st Century. 2000.
58. Krause PR, Bialek SR, Boppana SB, Griffiths PD, Laughlin CA, Ljungman P, et

- al. Priorities for CMV vaccine development &. Vaccine [Internet]. 2014;32(1):4–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.042>
59. Simpson T, Andrews W, Huang M, Ph D, Corey L, Hill J, et al. Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. 2009;1191–9.
60. Schleiss MR, Berka U, Watson E, Aistleithner M, Kiefmann B, Mangeat B, et al. crossm Additive Protection against Congenital Cytomegalovirus Conferred by Combined Glycoprotein B / pp65 Vaccination Using a Lymphocytic Choriomeningitis Virus Vector. 2017;24(1):1–16.
61. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2013;13:4,5. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3661373&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
62. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA, Editor A. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy : where do we stand ? A decision-analytic and economic analysis. YMOB [Internet]. 2009;201(5):466.e1-466.e7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.056>
63. Williams EJ, Gray J, Luck S, Atkinson C, Embleton ND, Kadambari S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. 2015;
64. Cannon MJ, Westbrook K, Levis D, Schleiss MR, Thackeray R, Pass RF. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus ☆. Prev Med (Baltim) [Internet]. 2012;54(5):351–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.03.009>
65. Campus V, Common- V, Univer- S. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. 2004;485–91.